

Bulletin d'Informations de l'Antenne Médicale Midi-Pyrénées de Prévention du Dopage

Centre Pierre-Dumas

2009, 1, (4), 1-4

Antenne Médicale Midi-Pyrénées de Prévention du Dopage (AMPD)
du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Centre Pierre-Dumas
Professeur Jean-Louis Montastruc, Faculté de Médecine,
37, allées Jules Guesde, 31000 Toulouse

Tel : 05 61 77 79 83 ♦ Fax : 05 61 77 79 84 ♦ Courriel : dopage.toulouse@cict.fr

Site Internet : <http://www.chu-toulouse.fr/spip.php?rubrique597>

« La plus grande sottise de l'homme, c'est d'échanger sa santé contre n'importe quel avantage... ».
Arthur Schopenhauer, philosophe allemand (1788-1860)

ON DOPE BIEN AUSSI LES CHEVAUX !

Professeur Jean-Louis Montastruc
Pharmacologue, responsable de l'AMPD

Aux derniers JO de Pékin, plusieurs cavaliers de saut d'obstacle ont vu leurs montures contrôlées positives à la capsaïcine. Il n'est pas trop tard pour revenir sur les caractéristiques pharmacodynamiques de cette substance.

La *capsaïcine*, substance naturelle contenue dans le piment rouge, agit sur le récepteur vanilloïde (VR1). L'exposition chronique à la capsaïcine stimule et désensibilise ce récepteur.

Surtout, la capsaïcine détermine une déplétion des terminaisons nerveuses sensibles en Substance P, un neuropeptide endogène, aux propriétés algogènes et impliqué dans la perception sensitive et la transmission nociceptive.

Les effets pharmacodynamiques des administrations aiguës et chroniques de la capsaïcine diffèrent.

L'utilisation *aiguë* de capsaïcine libère la Substance P des terminaisons nerveuses, entraînant ainsi une exacerbation de la sensation de douleur : la capsaïcine se comporte alors comme une substance algogène. Ainsi, l'administration locale de cette capsaïcine sur les membres des chevaux détermine une sensation de brûlure, leur ôtant toute envie de toucher les barres des obstacles. La capsaïcine s'utilise par les cavaliers tricheurs afin de réaliser des parcours « sans faute ». Ce procédé serait très répandu dans le milieu équestre, si on considère le nombre de chevaux contrôlés positifs en Chine cet été !

Au contraire, en médecine, la capsaïcine se prescrit en application *chronique*, 3 ou 4 fois par jour, sous forme de crème, pour les douleurs rebelles post herpétiques ou celles de la neuropathie diabétique. En vidant les terminaisons nerveuses de leur neurotransmetteur (la Substance P), l'administration répétée de capsaïcine réduit alors la transmission douloureuse et se comporte donc comme un médicament antalgique. Son action analgésique s'explique donc par la réduction de la transmission du message nociceptif (au niveau des terminaisons nerveuses sensibles périphériques).

Un bel exemple de dualité d'action pharmacodynamique, magnifiquement utilisé par certains sportifs ne méritant assurément plus le qualificatif d'« hommes de cheval » !



FAUT-IL SUPPRIMER LES GLUCOCORTICOÏDES DE LA LISTE DES PRODUITS DOPANTS ?

Professeur Jean-Louis Montastruc

Pharmacologue, responsable de l'AMPD

Ce débat de grande actualité est illustré par une controverse récente (Décembre 2008) dans les pages du Br J Sports Med (42, 944-7).

Pour : John W Ocharad (Université de Sydney, Australie) argumente l'existence de fréquents faux positifs dans les résultats des dosages. Les raisons sont multiples : erreurs de manipulations entre plusieurs prélèvements (tube A, tube B), prise d'un produit interdit par inadvertance (!?), interférence avec les substances physiologiques endogènes (!?), large utilisation des corticoïdes dans la vie quotidienne par tout un chacun...

Contre : Bernard Montalvan (médecin de la Fédération Française de Tennis) et notre excellente collègue Martine Duclos (Professeur de Physiologie Médicale et de Médecine du Sport à Clermont Ferrand). Ces produits possèdent des actions centrales : ils atténuent la sensation de fatigue en élevant le seuil d'apparition de la sensation de fatigue, exercent des propriétés antalgiques et anti-inflammatoires. Ils modifient aussi le métabolisme glucosé en majorant les réserves musculaires en glycogène, accélérant la glycolyse (et la lipolyse) déclenchée par les catécholamines et l'hormone de croissance, permettant finalement une meilleure utilisation des sources énergétiques lors de l'exercice. S'il n'est pas formellement prouvé que les glucocorticoïdes augmentent la performance chez l'être humain, de multiples données expérimentales établissent la réalité de cette propriété. Enfin, la Pharmacovigilance a bien mis en évidence les multiples risques de cette classe pharmacologique : ostéoporose, résistance à l'insuline, hypertension artérielle, accélération des processus d'athérosclérose, insuffisance surrénalienne... et même pharmacodépendance (avec risque au sevrage). Les auteurs concluent en se demandant pourquoi, si les glucocorticoïdes sont vraiment dépourvus d'action sur la performance, ils s'avèrent les produits les plus fréquemment retrouvés lors des contrôles !

Notre avis : il concorde pleinement avec celui de nos confrères français. C'est dire que le classement 2009 des glucocorticoïdes en « substances spécifiées » ne s'accorde pas pleinement avec les données physiologiques et pharmacologiques validées...

LA LISTE DE SUBSTANCES INTERDITES 2009, DIFFICILE DE S'Y RETROUVER !

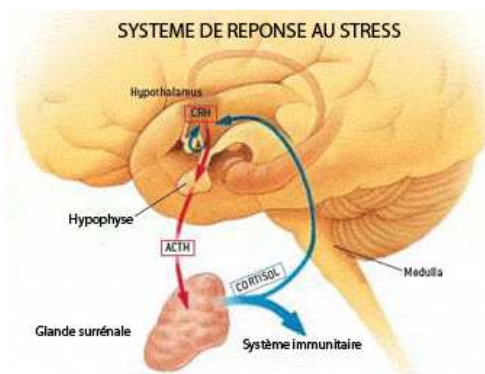
Docteur Ana Senard

Médecin de l'Antenne

A partir de Janvier 2009, la Liste des Substances Interdites éditée par l'AMA commence par « *Toutes les substances interdites doivent être considérées comme des substances spécifiées, sauf les substances des classes S1, S2, S4.4 et S6.a, et les méthodes interdites M1, M2 et M3* ». Dans les paragraphes suivants, nous retrouvons les substances et méthodes interdites classées dans les trois axes déjà connus : « interdites en permanence », « interdites seulement en compétition » et « interdites seulement dans certains sports ».

Pour comprendre cette nouvelle classification, revenons brièvement sur la liste 2008 : elle comprenait déjà un groupe des substances appelées « *substances spécifiques* » considérées comme moins susceptibles d'être utilisées comme agents dopants « *compte tenu de leur présence fréquente dans des médicaments* ». Il s'agit donc d'éviter que les sportifs se trouvent confrontés à une violation non intentionnelle des règlements anti-dopage. Dans ce groupe, on retrouve : les bêta-2 agonistes inhalés (excepté le salbutamol à une concentration supérieure à 1000 ng/ml, et le clenbuterol, inclus dans la section des agents anabolisants), les inhibiteurs de l'alpha-réductase, le probénécide, les stimulants (entre autres cathine, éphédrine, heptaminol, sibutramine...etc), les cannabinoïdes, tous les glucocorticoïdes, l'alcool et tous les bêta-bloquants. La présence de ces substances lors d'un contrôle antidopage obligerait le sportif à prouver sa bonne foi et fournir les preuves médicales d'absence de tricherie (une ordonnance pour raison médicale, par exemple).

A partir de 2009, ces substances « spécifiques », deviennent « spécifiées ». La division en deux groupes : « *substances spécifiées* » et « *substances non spécifiées* » obéit au souci de l'AMA de trouver un juste équilibre entre les sanctions inflexibles et les sanctions plus souples (tenant davantage compte des circonstances



individuelles). Dans le groupe « *substances non spécifiées* », on trouve : les anabolisants (S1), les hormones et substances apparentées (S2), les agents modificateurs de la fonction de la myostatine (S4.4), les stimulants comme la cocaïne, les amphétamines, le modafinil ... (S6.a) et toutes les méthodes M1, M2 et M3. L'utilisation de ces substances est susceptible de donner lieu à une suspension standard de deux ans pour une première infraction, voire à une suspension pouvant aller jusqu'à quatre ans en cas de circonstances aggravantes.

Dans le groupe « *substances spécifiées* » on retrouve donc : les bêta-2 agonistes (S3) (sauf le clenbuterol), les inhibiteurs de l'aromatase (S4.1), les modulateurs sélectifs des récepteurs aux œstrogènes (S4.2) et les autres substances anti-oestrogéniques (S4.3), tous les diurétiques et autres agents masquants (S5) (les inhibiteurs de l'alpha-réductase comme le finastéride ne sont plus interdits). Les stimulants (S6.b) comme la cathine, l'éphédrine et la méthyléphédrine sont interdits à partir d'une concentration déterminée. Sont également inclus tous les narcotiques (S7), les cannabinoïdes (S8) et tous les corticoïdes (S9). Quand un sportif peut établir l'origine d'une substance spécifiée et la preuve d'usage non destiné à améliorer la performance sportive, la sanction peut être réduite au minimum à une réprimande sans période de suspension, et au maximum à une suspension de 2 ans.

Cependant, les choses se compliquent par rapport à certaines de ces substances qui, il ne faut pas l'oublier, sont des médicaments. Ainsi, il y a des différences d'obligation pour les sportifs asthmatiques (traités par bêta-2 agonistes) en fonction de leur niveau sportif. Les sportifs de niveau international faisant partie d'un « *groupe cible international* » devront avoir une AUT (Autorisation d'Usage Thérapeutique) avant de faire usage de ces substances, tandis que, pour les sportifs ne faisant pas partie d'un « *groupe cible international* », il est laissé à l'AFLD la possibilité d'attribuer une AUT avant la manifestation sportive ou de fournir une AUT rétroactive! Pour les sportifs de niveau national, l'AUT n'est pas obligatoire et peut être fournie, encore, de façon rétroactive.

Ainsi, la prise de la même substance n'entraîne plus les mêmes sanctions potentielles, en fonction du niveau sportif ! Les effets bénéfiques ou indésirables d'un médicament seraient-ils dépendants de ce critère ?

Les glucocorticoïdes sont considérés des « substances spécifiées ». A des fins de sanctions, ils sont triés selon leur voie d'administration : une « déclaration d'usage » s'applique pour les glucocorticoïdes administrés par voie intra-articulaire, péri-articulaire, péri-tendineuse, péri-dural, intradermique ou par inhalation. Cette déclaration comprend le diagnostic, la substance prise, et les coordonnées du médecin ayant prescrit le médicament. Pour l'usage topique des corticoïdes, aucune déclaration n'est nécessaire puisque ces médicaments ne figurent pas sur la Liste et ne sont donc pas interdits !

Les effets pharmacologiques des glucocorticoïdes sont connus, mais il manque d'études pour apporter la preuve « incontournable » que ces médicaments pourraient améliorer la condition physique d'un sportif et donc sa performance. Ce même manque d'études expliquerait que d'autres substances comme le sildénafil (Viagra[®]), très utilisé pendant les derniers JO de Pékin, ne se trouvent pas sur la Liste 2009.

En conclusion, la nouvelle Liste 2009 peut donner l'impression que le souci de sanctions interfère avec les caractéristiques pharmacologiques des substances ...

Difficile de s'y retrouver !

LE CLAN DES EPOETINES S'AGRANDIT ENCORE ET ENCORE !

*Docteur Ana Senard
Médecin de l'Antenne*

Dans le monde des époétines, un vaste marché émerge avec l'arrivée à échéance d'un nombre croissant de brevets. Comme la chronique d'un évènement annoncé, la famille des Epo s'agrandit !

Une nouvelle érythropoïétine humaine recombinante (rhu Epo) apparaît sur le marché, l'époétine zêta, commercialisée sous le nom de Retacrit[®] par Hospira, une société mondiale des produits hospitaliers. Le Retacrit[®] est une spécialité « biosimilaire » de l'époétine alpha (Eprex[®]). Produite par biotechnique, à partir des cellules génétiquement modifiées, elle possède la même séquence d'acides aminés (165) que l'érythropoïétine humaine (EPO) mais elle en diffère par sa glycosylation. Le nombre des chaînes d'hydrate de carbone ajoutées aux acides aminés détermine la dénomination en alpha, bêta ou zêta.

Cette époétine présente les mêmes effets sur la lignée des globules rouges (élévation du nombre des hématies, transport accru de l'oxygène dans le sang...), les mêmes indications (anémies) et donc la même tentation pour certains sportifs assoiffés de performance. Mais hélas ! Elle présente aussi les mêmes effets indésirables que les



autres époétines (anémies non régénératives sévères, HTA, risque d'infarctus du myocarde, embolies pulmonaires, surmortalité dose-dépendante...).

De surcroît, la « naissance » du Retacrit^o arrive peu de temps après deux autres époétines « biosimilaires » à l'époétine alpha (Eprex^o), Binocrit^o et Abseamed^o apparues sur le marché en 2008 !

CENTRE PIERRE-DUMAS
ANTENNE MEDICALE MIDI-PYRENEES
DE PREVENTION DU DOPAGE
(AMPD)

EQUIPE

Professeur J.L. Montastruc : Pharmacologue, Responsable
Professeur L. Schmitt : Psychiatre, Conseiller
Professeur D. Rivière : Médecin du Sport, Conseiller
Docteur A. Senard : Médecin de l'Antenne
Docteur O. Humenry-Crampes : Médecin du Sport, Intervenant extérieur
Docteur G. Mesplé : Pharmacologue, Intervenant extérieur
Docteur F. Durif : Psychiatre, Intervenant extérieur
Monsieur J-R. Dalle : Psychologue, Intervenant extérieur

MISSIONS

Informer sur les médicaments autorisés pour les sportifs et sur la santé

Prévenir des effets indésirables des produits dopants

Accueillir les sportifs nécessitant aides et soins

TEL : 05 61 77 79 83

FAX : 05 61 77 79 84

COURRIEL : dopage.toulouse@cict.fr



Nous adhérons aux [principes de la charte HONcode](#). [Vérifiez ici](#).

**POUR RECEVOIR CETTE
LETTRE, ECRIVEZ-NOUS A :
dopage.toulouse@cict.fr**

D'autres informations ?

- www.bip31.fr : Bulletin d'Information de Pharmacologie du Service de Pharmacologie Clinique du CHU de Toulouse et du Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance (CRPV)
- www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/bulletinnovembre_1998.pdf : Bulletin d'Information du Centre Midi-Pyrénées d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP)